



Antidepressive lægemidler nu i 3D

Andersen, Jacob; Sørensen, Lena; Strømgaard, Kristian; Kristensen, Anders Skov

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2010

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Andersen, J., Sørensen, L., Strømgaard, K., & Kristensen, A. S. (2010). Antidepressive lægemidler: nu i 3D. *Lægemiddelforskning*, 2010, 25-27.

Antidepressive lægemidler – nu i 3D



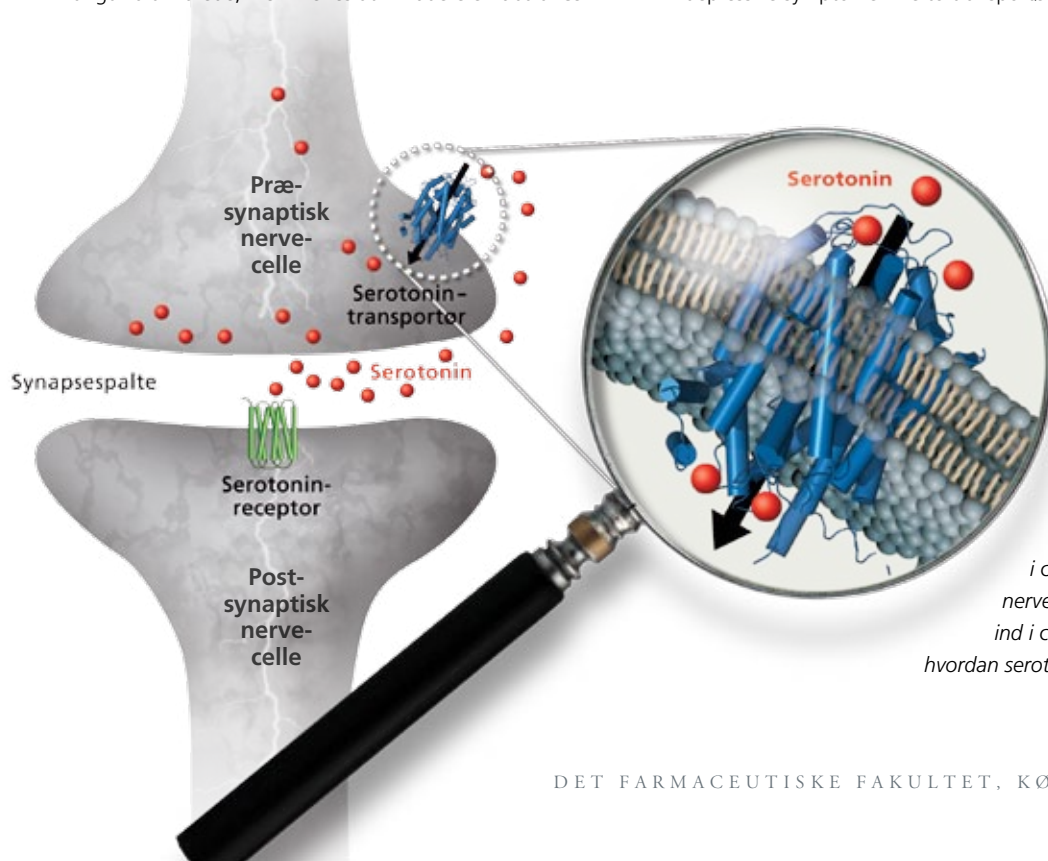
I mere end 40 år har antidepressive lægemidler virket ved at blokere transportører i hjernen, som påvirker vores humør, søvn, sexdrift og appetit. Hidtil har man manglet kendskab til, hvordan medicinen virker på molekylært niveau. Nye tredimensionelle modeller af virkningsmekanismen kan bruges til at skræddersy fremtidens lægemidler mod depression.

Af Jacob Andersen, Lena Sørensen, Kristian Strømgaard og Anders S. Kristensen

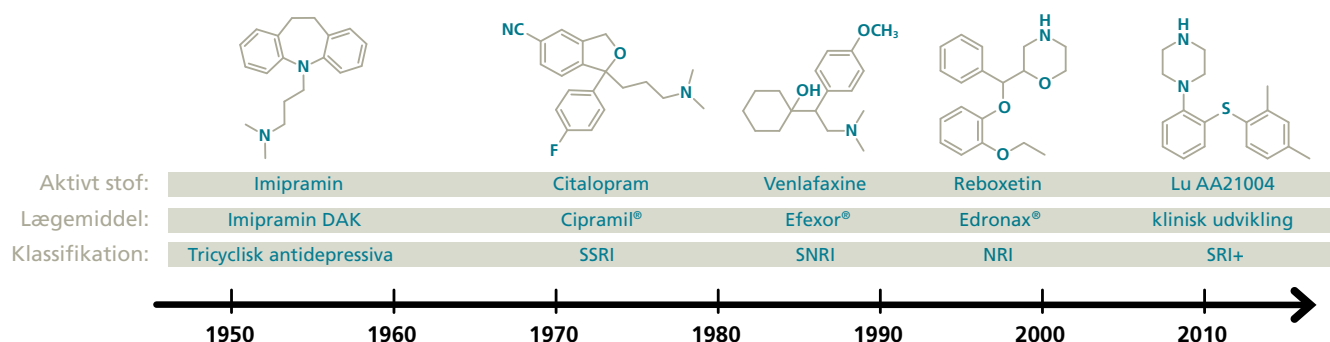
Verdenssundhedsorganisationen WHO rangerer depression som en af de mest invaliderende sindslidelser med store personlige og samfundsøkonomiske omkostninger til følge. Det er også en af de mest almindelige psykiske sygdomme. Hver sjette dansker rammes i løbet af livet af en depression. De biologiske mekanismer bag årsagen til depression er langt fra afklarede, men menes at inkludere en ubalance i

hjernens brug af signalstofferne serotonin og noradrenalin. Hjernens nerveceller kommunikerer med hinanden ved at udsende og modtage et væld af signalstoffer, og kommunikationen foregår i synapser, som er mellemrummet mellem to nabonerveceller. Signalstofferne udsendes i pulser fra den presynaptiske nervecelle, hvorefter de udøver deres effekt ved at aktivere receptorer på den postsynaptiske nervecelle. Hver puls afsluttes ved, at signalstofferne transporteres tilbage ind i den presynaptiske nervecelle via transportører, som sidder i cellemembranen.

Et for lavt niveau af serotonin og noradrenalin i hjernen menes at kunne bidrage til udvikling af depression, og næsten alle antidepressive lægemidler modvirker dette ved at blokere de transportører, som fragter serotonin og noradrenalin tilbage ind i den presynaptiske nervecelle. Når transporten af de to signalstoffer blokeres, øges mængden af dem i synapsespalten, og dette kan medføre en lindring af de depressive symptomer. De to transportører, som er mål for



Til venstre ses en synapse, hvor serotonin fungerer som signalstof. Signalstofferne frigives fra den presynaptiske nervecelle og udøver deres effekt ved at aktivere receptorer på den postsynaptiske celle. Signalstofferne fjernes fra synapsespalten af serotonin-transportøren, som sidder i cellemembranen på den presynaptiske nervecelle, og som pumper signalstofferne ind i cellen igen. Til højre vises en model af, hvordan serotonin-transportørerne menes at se ud.



Historisk tidslinie med antidepressive lægemidler klassificeret efter deres farmakologiske profil. De tricycliske antidepressiver som imipramin var de første lægemidler mod depression. De blokerer transportørerne for serotonin og noradrenalin, men har også effekt på mange andre proteiner i hjernen, hvilket medfører alvorlige bivirkninger. Efterfølgende er antidepressive lægemidler med en skærpet selektivitetsprofil blevet udviklet. Først kom der lægemidler som citalopram, som selektivt blokerer serotonin-transportøren (også kaldet Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors eller SSRI'er). Derefter blev der udviklet stoffer som venlafaxine, som blokerer transportørerne for både serotonin og noradrenalin (også kaldet Serotonin and Noradrenalin Re-uptake Inhibitors eller SNRI'er). Nyere stoffer som reboxetine blokerer selektivt noradrenalin-transportøren (også kaldet Noradrenalin Re-uptake Inhibitors eller NRI'er). Udover at blokere transportører vil fremtidens antidepressive lægemidler sandsynligvis også have effekt på udvalgte receptorer i hjernen. Disse stoffer kaldes ofte Serotonin Re-uptake Inhibitors+ (eller SRI+) og stoffet Lu AA21004, som blokerer serotonin-transportøren og samtidig påvirker serotonin-receptorerne, er et eksempel.

antidepressive lægemidler, er begge proteiner, som er indlejret i nervecellens membran, og de kaldes henholdsvis for serotonin-transportøren og noradrenalin-transportøren.

Lægemidler til behandling af depression

Blokering af de to transportører har været behandlingsprincippet for depression siden begyndelsen af 1950'erne. De første antidepressive lægemiddelstoffer var de tricycliske antidepressiver, som stadig bruges til behandling af svære depressioner, selv om stofferne er forbundet med bivirkninger, fordi de også påvirker en række andre proteiner i hjernen. Derfor har man i de senere årtier fokuseret på stoffer, som i langt højere grad er selektive for de to transportører. I dag er de mest anvendte antidepressive lægemidler baseret på stoffer, som selektivt blokerer serotonin-transportøren; nogle eksempler er Fontex® og danske Cipraxel®. Disse lægemidler kendes under den misvisende betegnelse "lykkepiller", selv om de absolut ingen lykkebringende effekt har på raske mennesker, men udelukkende hjælper depressive patienter. Der findes også antidepressive lægemidler, som selektivt blokerer noradrenalin-transportøren eller begge transportører samtidig. Derudover er det danske medicinalfirma H. Lundbeck A/S på vej med et nyt lægemiddel mod depression, som ud over at blokere serotonin-transportøren også påvirker de postsynaptiske nervecellers receptorer for serotonin.

Tredimensionel model af transportørerne

På trods af, at antidepressive lægemidler har været benyttet i årtier ved man forbavsende lidt om, hvordan lægemiddelstofferne vekselvirker med transportørerne for serotonin og noradrenalin på det molekylære niveau. Den tredimensionelle struktur af de to humane transportører kendes ikke, men i 2005 lykkedes det ved hjælp af røntgenstråling at bestemme strukturen af en lignende transportør

fra en bakterie, og derfor kender man denne transportørs præcise tredimensionelle form og atomare opbygning. Da ligheden mellem den bakterielle transportør og de to humane transportører er stor, kan man ved at kombinere aminosyresekvensen af de humane transportører med strukturen af bakteriens transportør få en ide om den overordnede, tredimensionelle opbygning af serotonin-transportøren og noradrenalin-transportøren. Man kan med andre ord lave realistiske modeller af de to menneskelige transportører ud fra kendskabet til den bakterielle transportør.

Bindingsstedet for antidepressive lægemidler

For at få større indsigt i hvor og hvordan antidepressive lægemidler binder i serotonin-transportøren, besluttede vi at studere bindingslommen for lægemiddelstoffet escitalopram i detaljer. Escitalopram er det aktive stof i det antidepressive lægemiddel Cipraxel®, som er en videreudvikling af citalopram, som i 1970'erne blev syntetiseret af H. Lundbeck A/S og markedsført som Cipramil®. Escitalopram har bedre antidepressiv virkning, og kom på markedet for ti år siden. Første trin i vores studier var at bygge en model for serotonin-transportøren, der tillod os at studere de atomare detaljer i proteinet. Vores interesse rettede sig først og fremmest mod bindingslommen, som er det område i transportøren, hvor serotoninmolekylet binder sig. Man mener nemlig, at bindingen af escitalopram i denne lomme forhindrer transportøren i at binde og transportere serotonin. Vi testede hypotesen gennem en omfattende mutationsanalyse af området omkring bindingslommen, hvor vi lavede mere end 70 forskellige mutationer i genet for transportøren. Derpå undersøgte vi, hvad de resulterende strukturelle ændringer i proteinet betød for escitaloprams evne til at sætte sig fast i bindingslommen og blokere transportfunktionen. Vi identificerede på den måde seks aminosyrer i transportøren, som er særdeles vigtige for genkendelsen af escitalo-

pram, hvilket ses af, at ændringer i disse seks aminosyrer har en dramatisk effekt på lægemiddelstoffets evne til at binde sig til transportøren. Aminosyrerne er alle placeret centralt i bindingslommen, og resultaterne gav os derfor en entydig indikation på, hvor i transportøren escitalopram bindes.

Escitalopram i bindingslommen

I samarbejde med Biostrukturgruppen på Det Farmaceutiske Fakultet udførte vi herefter avancerede computerberegninger for at undersøge, hvordan escitalopram kan placeres i bindingslommen i serotonin-transportøren, og bestemme, hvilke dele af lægemiddelstoffet der veskelvirker med specifikke aminosyrer i bindingslommen. Escitalopram kunne i følge beregningerne placeres på fire forskellige måder i bindingslommen.

For at opklare, hvilken placering der var den mest sandsynlige, undersøgte vi efterfølgende en række stoffer, som strukturelt er nært beslægtede med lægemiddelstoffet. Vi fandt at nogle af de voldsomme effekter på bindingsevnen, som vi havde fundet ved at indføre mutationer i de seks vigtige aminosyrer, kunne ophæves ved at modificere specifikke dele af escitaloprams strukturskelet. På den baggrund kunne vi sammenkæde, hvilke dele af escitalopram der vekselvirkede med specifikke aminosyrer i bindingslommen. Kun én af de fire foreslåede modeller for, hvordan escitalopram kan placeres i bindingslommen, stemte overens med disse resultater. Derfor kan vi med stor sandsynlighed udpege netop den model, som viser, hvordan escitalopram binder til transportøren.

Hvad kan det bruges til?

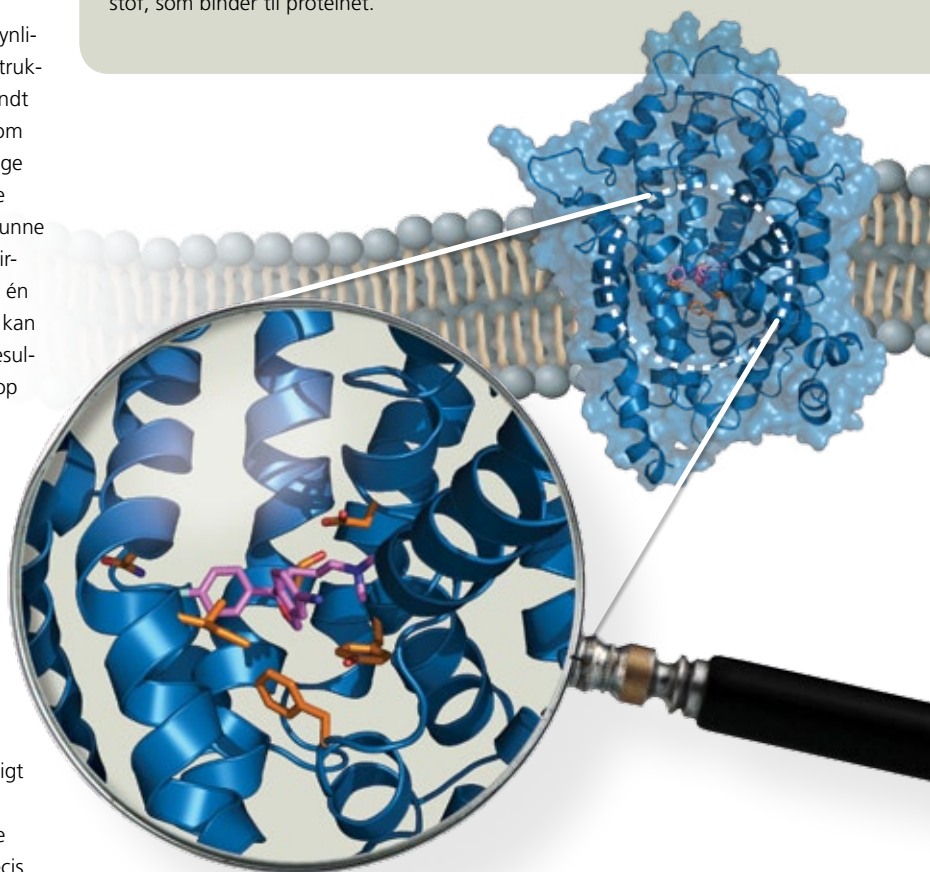
Vores endelige model giver et unikt indblik ind i de molekylære detaljer for, hvordan escitalopram binder sig til serotonin-transportøren. En sådan model er af stor værdi, når man ønsker at designe stoffer, som blokerer transportøren endnu bedre end escitalopram, fordi man præcist forstår, hvilken rolle de enkelte dele af det kendte lægemiddelstof spiller for bindingen til transportøren, og i hvilke positioner det kan være gunstigt at lave ændringer på molekylet.

Desuden kan man sammenligne modellen med lignende modeller af noradrenalin-transportøren og opnå en præcis forståelse af, hvorfor escitalopram blokerer serotonin-transportøren men ikke noradrenalin-transportøren. Denne viden kan udnyttes som et rationelt grundlag til at skræddersy nye stoffer, som enten kun virker på den ene af transportørerne eller på begge samtidig, hvilket kan ende med at blive et nyt – og forbedret – lægemiddel mod depression.

MUTATIONSANALYSE AF PROTEINER

Et protein er bygget op af en lang kæde af aminosyrer, og serotonin-transportøren er eksempelvis 630 aminosyrer lang. Når man studerer strukturen og funktionen af de store og komplekse proteinmolekyler, ønsker man ofte at undersøge betydningen af én specifik aminosyre, som kan have afgørende betydning for hele proteinets funktion. På hver position i aminosyrekæden kan proteiner indeholde 20 forskellige aminosyrer. Hver aminosyre har en unik størrelse og unikke egenskaber og påvirker derigennem proteinets form og funktion.

Rækkefølgen og identiteten af aminosyrerne i et givent protein er bestemt af den genetiske kode. Ved hjælp af genteknologi kan man relativt nemt ændre koden, så man opnår en mutation i proteinet – dvs. at en bestemt aminosyre udskiftes med en af de 19 andre aminosyrer, som er indeholdt i den genetiske kode. På den måde kan man få information om funktionen af den udvalgte aminosyre, fx om aminosyren har betydning for genkendelsen af et stof, som binder til proteinet.



Figuren viser en model af serotonin-transportøren i kompleks med escitalopram. Lægemiddelstoffet er vist i violet, og det binder inde i kernen af det blå transportørprotein. Til venstre zoomes der ind på bindingslommen. De seks aminosyrer, som er meget vigtige for escitaloprams evne til at blokere transportøren er vist som orange stænger.

Ph.d. Jacob Andersen er postdoc på Institut for Medicinalkemi
Cand.pharm. Lena Sørensen er ph.d.-studerende på Institut for Medicinalkemi
Ph.d. Kristian Strømgaard er professor på Institut for Medicinalkemi
Ph.d. Anders S. Kristensen er lektor på Institut for Medicinalkemi